



TITLE:

# 泌尿器科領域に於けるBehydの臨床的応用

AUTHOR(S):

鮫島, 博

---

CITATION:

鮫島, 博. 泌尿器科領域に於けるBehydの臨床的応用. 泌尿器科紀要  
1962, 8(10): 628-633

ISSUE DATE:

1962-10

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/112360>

RIGHT:

## 泌尿器科領域に於ける Behyd の臨床的応用

福岡県立朝倉病院（院長 池内貫一郎博士）

泌尿器科医長 鮫 島 博

## CLINICAL USE OF BEHYD IN UROLOGY

Hiroshi SAMESHIMA

*From the Department of Urology, Asakura Prefectural Hospital, Fukuoka, Japan**(Chief : H. Sameshima, M. D.)*

Benzylhydrochlorothiazide (Behyd) was clinically used in urological practice for the purpose of diuresis and hypotensive therapy with satisfactory result. In the group to which it was administered to stabilize preoperative blood pressure, the effect was satisfactory, except one case, regardless the presence of Change in EKG and eye ground. No side effect was encountered. In the group in which diuresis was aimed, it was also of effect, but hypokalemia and skin eruption was observed in one case respectively. Administration of large dosis or long term should be carefully done because of these side effects.

## 緒 言

異性環状サルファ 剤に利尿作用のある事は、既に1950年に Roblin によつて明かにされている。そしてこの作用は腎細尿管内炭酸脱水酵素を抑制する為のものであることも知られたが、耐性その他の点に難点があつて臨床上重要な位置を占めるまでには至っていない。然しその後も研究が進められ、数年後には同様の異性環状サルファ 剤である Chlorothiazide が Novello 及び Sprangue によつて合成されるに至つた。これは Roblin によつて見出されたものと同様に炭酸脱水酵素抑制作用を有すると同時に、中枢側細尿管に於ける Na イオンの再吸収を抑制する作用を有し、両者が協同して強力な利尿作用を示すものである。

然しこれも臨床上の使用を重ねるにつれて種々の不都合を生じるに至つたが、その最も大なるものは低カリウム血症の危険であつた。従つて翌年には更に Hydrochlorothiazide が合成され、更に Benzylhydrochlorothiazide (以下 B.H.C. と略す) が合成されるに至つて、最も毒性が少なく、しかも前者の5倍も強力な利尿、降圧作用を有するものとして市販されるに至つたのである。

尿、降圧作用を有するものとして市販されるに至つたのである。

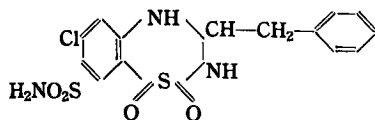
本邦ではこの B.H.C. 唯一の国産品として杏林製薬において合成され、Behyd として市販されている。

著者は泌尿器科領域に於いてこれを試用する機会を与えられ、当院泌尿器科に入院せる患者に応用した結果、その優れた効果を確認する事が出来たので少数例ではあるが発表する次第である。そもそも泌尿器外科は老年者を対称とする事が比較的多く、必然的に術前に高血圧症に悩まされる事が少なくない。加うるに近年腎性高血圧症の名の下に、腎細小動脈の硬化、その他腎に由来する高血圧症が盛んに検討される様になつて、泌尿器科に於ける降圧、利尿剤の利用価値は数年前の比ではない状態になりつつある。多くの類剤中その強力さと毒性の少ないことを誇る B.H.C. えの杏林製薬の着目は正に時を得たものであると云えよう

## Behyd に就いて

化学的には 6-Chlor-7-sulfanyl-3-benzyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxide で次の如き

構造式を有する。



水に難溶の白色結晶又は結晶性粉末で無臭である。  
その特長としては

- 1) 少量の径口投与で利尿・降圧の効果が著明であること。
- 2) 心性、腎性、肝性、内分泌性、薬物性、その他全ての原因による浮腫に対し有効であること。
- 3) 長期投与による低カリウム血症、低ナトリウム血症の危険が少ないこと。
- 4) 耐性、習慣性がないこと。
- 5) 従来の降圧剤にしばしば見られる副作用が少ないこと、等が挙げられる。

又 Behyd が有する薬理作用をやや詳述すると、

#### I. 利尿作用

イ. 重炭酸塩、Kの消失が少なく、体内の電解質平衡を乱さず、その塩類排泄効果は hydrochlorothiazide の約6倍に達する。

ロ. 塩類排泄作用は Na と Cl と略々同一の比率に認められるが、Kの排泄は少なく低カリウム血症の危険が少ない。

ハ. 尿の pH には変化を与えない。

#### II. 降圧作用

イ. 血中の Na<sup>+</sup> が減少するため ATP-ase を不

活性化する。

ロ. 細動脈壁の平滑筋の興奮性を低下させる。等の事が挙げられる。

### 臨床成績

著者は Behyd の臨床的応用に際して対称を2分した。即ち降圧を主目的とする群と、利尿を主目的とする群とである。

前者は本態性高血圧症、腎性高血圧症を有する泌尿器科患者に於いて、術前の血圧の降下、安定を企図したものであり、後者は手術には関係なく、種々の泌尿器疾患に於いて急性及び慢性腎機能不全、その他による浮腫に対し使用したものである。

成績の概要は第1表及び第2表に示したが、以下その各々について略述する。

#### 1. 第1群

本群に含まれる症例は全て手術を要する泌尿器科疾患を有するもので、併せて高血圧症が存在する為に、術前の血圧の安定を図る為に Behyd を投与した。対称は表に示す如く43~79才の男女計21例である。臨床診断は前立腺肥大症が最も多く11例、膀胱癌5例、腎結石1例、腎結石による膿腎2例、水腎1例、腎腫瘍1例である。

なお又第1例から第8例までは E.K.G. に変化を認めないもの、第9例以下は多少とも変化を認めるものである。

第 1 表

番号	姓名	性	年令	診 断	心 電 図	眼底所見 A.S.I.	入院時 血 圧	ベハイド内服 量	術前血圧	効 果	副作用
1	丸○	♂	55	腎 腫 瘍	著変なし	170	180~110	$\frac{4mg \times 2}{6}$	150~85	(卅)	(-)
2	平○	♂	69	膀 胱 癌	同上	110	190~100	$\frac{4mg \times 2}{8}$	155~100	(卅)	(-)
3	和○	♂	75	前立腺肥大症	同上	100	170~100	$\frac{4mg \times 2}{5}$	160~100	(+)	(-)
4	内○	♂	62	同 上	同上	65	180~100	$\frac{4mg \times 2}{6}$	160~95	(卅)	(-)
5	坂○	♂	73	同 上	同上	115	180~110	$\frac{4mg \times 2}{5}$	165~95	(卅)	(-)
6	田○	♀	51	膿 腎	同上	130	185~110	$\frac{4mg \times 2}{6}$	155~90	(卅)	(-)
7	北○	♀	43	同 上	同上	145	170~100	$\frac{4mg \times 2}{5}$	160~90	(+)	(-)
8	江○	♀	71	膀 胱 癌	同上	160	230~130	$\frac{4mg \times 2}{8}$	170~90	(卅)	(-)

9	空○	♂	58	腎 結 石	左 肥 大	70	180~90	$\frac{4mg \times 2}{7}$	155~90	(++)	(-)
10	遠○	♂	70	前立腺肥大症	左 R 肥 大 裂	90	175~110	$\frac{4mg \times 2}{7}$	170~100	(-)	(-)
11	佐○	♂	61	膀 胱 癌	左 冠 肥 大 不 全	70	194~130	$\frac{4mg \times 2}{7}$	160~110	(++)	(-)
12	原	♂	75	前立腺肥大症	左 冠 肥 大 不 全	125	210~120	$\frac{4mg \times 2}{10}$	170~80	(+++)	(-)
13	佐○	♂	74	同 上	左 肥 大	85	185~115	$\frac{4mg \times 2}{7}$	150~85	(+++)	(-)
14	井○	♂	68	同 上	左肥大拡張 冠 不 全	55	220~120	$\frac{8mg \times 2}{12}$	160~100	(+++)	(-)
15	井○	♀	65	水 腎	冠 不 全	検査不能	170~90	$\frac{4mg \times 2}{4}$	160~90	(+)	(-)
16	藤○	♂	78	前立腺肥大症	心 筋 症	110	200~110	$\frac{4mg \times 2}{8}$	150~80	(+++)	(-)
17	矢○	♂	79	同 上	冠 不 全 期 外 収 縮	160	230~110	$\frac{8mg \times 2}{10}$	170~90	(+++)	(-)
18	西○	♂	67	膀 胱 癌	心 筋 梗 塞	35	210~100	$\frac{8mg \times 2}{8}$	170~90	(+++)	(-)
19	久○	♂	58	同 上	左 肥 大	90	200~120	$\frac{8mg \times 2}{7}$	175~100	(++)	(-)
20	井○	♂	71	前立腺肥大症	左 肥 大	70	190~110	$\frac{4mg \times 2}{5}$	175~90	(++)	(-)
21	前○	♂	70	同 上	左 肥 大	70	200~110	$\frac{4mg \times 2}{7}$	175~105	(++)	(-)

## 1) A群 (E. K. G. に変化のないもの)

本群に属するものは8例で、入院時最高血圧は 170~230 mmHg を示した。検査終了後 Behyd 1回 4mg 宛1日2回、連日投与し血圧の変化を追求したが、術前5~8日間の投与で全例に血圧の降下を認め、著効4例、有効2例、稍々有効2例で無効例は全く認められなかった。

## 2) B群 (E. K. G. に変化を認めるもの)

本群に属するものは第1表の第9例以下の13例であつて、多少とも E.K.G. に変化を認めるものである。

E.K.G. 所見としては表に示す如く、左肥大拡張、冠不全、R分裂、期外収縮、心筋梗塞、心筋症等が認められている。A群と同様に術前の血圧の安定を図る目的で Behyd を投与したが、第14, 17, 18, 19の4例では入院時既に 200 mmHg 以上の血圧を示したので、1回 8mg 宛1日2回投与、他の9例では1回 4mg 宛1日2回投与を行つた。投与日数は4~12日で、全例その後に手術を行つている。

その降圧効果は著効6例、有効5例、稍々有効1例、無効1例で、期待に応じた好成績であつた。無効

の1例は長期に亘る前立腺肥大症の患者で高度の腎機能不全を認めた患者である。1回 4mg、1日2回の投与を1週間持続したが、降圧効果は殆ど認められなかつた。然し前立腺切除後は 10~15 mmHg の降下を示し、術後1時的に尿量減少させるため再び投与した所4日間の投与で尿量増加し、退院時には腎機能も著しく恢復した。

著効を得た第14例は入院前エガリン レセルビンの併用療法を他医で受け、殆ど無効であつた例であるが、1回 8mg、1日2回、12日間の投与で、220~120 mmHg を示していたものが、160~100 mmHg にまで、何等の副作用もなく降下せしめ得たものであつて、Behyd は他の降圧剤が無効の症例に対しても試みるべき薬剤であると思われる。

又表に示す如く、全例に対し眼底検査を行い、特に従来主として使用されて来た K.W. 氏分類に加ふるに田坂氏分類法を併用して、その所見を A.S.I. (Arteriolo-Sklerose Index) として数字に現わして検討した。参考までに附記すると、

A.S.I. は

0~10	.....最も軽度
11~30	.....軽度
31~50	.....中等度
51~80	.....やや高度
81~150	.....高度
151~	.....きわめて高度

として表現される。

その結果眼底所見と Behyd の降圧効果との間には何等の関連もない事が明かにされた。又副作用に関して、長期使用の場合には脱力感、食慾不振、眩暈を訴えた報告も見られるが、著者は全く経験せず、この程度の投与量の場合には全く度外視して良いと思われる。

以上A, B両群の成績を総括すると著効10例、有効7例、稍々有効3例、無効1例で、心電図及び眼底所見の有無にかかわらず、高血圧症に対して有効に作用する事が明かにされた。

## Ⅱ. 第Ⅱ群

前述の如く、本群では手術とは関係なく主として腎

機能不全、あるいは肝腎症候群又は心不全に由来する浮腫乃至は腹水に対して投与した結果に就いて述べる。

### 第1例

栗木某. 59才. 男子.

診断. 前立腺癌, 胃癌術後.

患者は1961年10月に胃癌のため当院外科で胃切除術を受けている。その後前立腺癌の疑いで泌尿器科に転科、biopsy の結果診断を確定し、除糞術及び抗男性ホルモン療法を施行す。その後 Honvan 注射に変更、7本注射後より漸次顔面、下肢に浮腫を認め、尿量次第に減少、腹腔穿刺によつて腹水の貯留が認められた。血圧 180~110 mmHg, 電解質その他の所見は表に示す様な状態となつたので、直ちに Behyd 1回 8mg, 1日2回投与を始めた。

1日 16mg, 10日間の投与で腹水は殆ど認めなくなり、顔面、下肢の浮腫も軽度となつたので、1日8mgに減量、その後1週間の投与で浮腫は全く消失し、尿量も略々正常となつた。

第 2 表

番号	氏名	年性	診 断	心電図	血 圧	ベハイド 使用量	血清 蛋白質量	A・G・比	残余 窒素	電 解 質			効果	副作用
										Na	Cl	K		
1	栗 ○	59 ♂	胃癌術後, 前立腺癌	著変なし	前180~110 後160~100	16mg×10 8mg×7	前 5.4 後 6.8	前0.64 後1.0	前47 後26	前 108 後 128	前 641 後 590	前 20 後 18	(卅)	(-)
2	堀 ○	54 ♀	子宮癌術後, 尿道周囲癌, 右頸部リンパ腺癌	冠不全	前190~120 後160~110	16mg×5 8mg×14 4mg×10	前 6.4 後 6.8	前0.56 後0.74	前74 後38	前 153 後 164	前 594 後 564	前16.5 後 6	(卅)	(+) 低カリウム血圧
3	池 ○	35 ♀	子宮癌術後, 膀胱癌, 直腸癌	著変なし	前150~90 後130~80	16mg×7 8mg×10 4mg×20	前 6.8 後 7.2	前0.67 後0.78	前42 後30	前 166 後 176	前 612 後 653	前18.2 後12.2	(卅)	(+) 薬疹
4	平 ○	72 ♂	前立腺癌	冠不全 心筋症	前190~110 後175~110	16mg×4 8mg×4	前 6.6 後 6.8	前0.65 後0.68	前35 後32	前 148 後 155	前 626 後 638	前18.6 後16.6	(卅)	(-)

### 第2例

堀尾某. 54才 女子.

診断. 子宮癌術後, 尿道周囲癌, 右頸部リンパ腺癌.

患者は子宮癌のために某婦人科で子宮全切除術施行後、腔内よりの指診によつて尿道部に（外尿道口より約 3cm 内部）拇指頭大の硬結を触れ、尿道腫瘍の疑いの下に1962年4月当科に送られたものである。硬

結は組織検査の結果癌と判明、一般検査で青排泄は両腎共に10分まで陰性、腎盂造影では左腎孟像欠損、右腎杯の破壊像著明で、両腎共高度の機能障害を認めるが、一応経腔的に腫瘍の摘出を試みた所、尿道とは無関係の腫瘍を摘出し得た。その後腎部より下肢に至る頑固な神経痛様疼痛を訴え、X線上転移巣と思われる所見は認めないが、骨盤転移は十分に考えていた所、右頸部のリンパ腺が無痛性に鶏卵大に腫大、組織検査

の結果、癌と判明したので、マーフィリン、テスパミン併用による化学療法を開始した。共に14本注射後から尿量次第に減少し、種々処置を加えたが遂に1日量76 cc、翌日には全く無尿となり下痢が始つて尿毒症初期の症状を呈するに至つたので、ブラスゲンLの点滴と共に Behyd 1日 16 mg、2回分服を開始、なお2日間は全く排尿を認めなかつたが、3日目に至つて1100 cc、4日目2600 cc、5日目 1520 cc の排尿を見、顔面、下肢の浮腫は著しく軽快したので、以後1日 8 mg とし2週間、4 mg を10日間連用、連日 800~1200 cc の排尿を認め全身状態は著しく好転したので再度制癌剤を使用中である。

### 第3例

池江某。35才。女子

診断。子宮癌術後再発に起因せる膀胱腫瘍及び直腸腫瘍。

患者は1960年6月子宮癌のため某大学婦人科にて子宮全剝除術施行、翌年5月頃から陰より尿の洩出を見る様になり当科を訪れた。

腫瘍を行なうに断端癌は鶏卵大でその側面から尿の洩出を認め、又直腸内指診を行なうと示指は腔内に突出する。根治手術不可能のため直腸腫瘍のみ姑息的に閉鎖し、両側尿管皮膚移植術を施行した。術後経過良好で一旦退院したが、しばしば腎盂炎を併発、尿量次第に減少し、右腎からは殆ど尿の排泄を見ず濃い膿尿を少量認める様になつた。この頃から両下肢、顔面に軽度の浮腫を認める様になり再入院した。入院後カナマイシンの連続投与と共に Behyd 1日 16 mg、2回分服を始めた。尿量は入院時 280~360 cc 位であつたが、3日目より 580~870 cc 認める様になり、右腎からの膿尿もいくらか軽度となつた。1週間投与後1日 8 mg を10日間続け、右腎 230~450 cc、左腎900~1200 cc の尿量を認める様になつたので1日 4 mg 1回投与とし、20日間持続した所、全身に薬疹を認めたので投薬中止、経過を観察したが、尿量は現在に至るも変わらず浮腫を来すこともないので制癌剤を投与中である。なお薬疹は投薬中止後6日目に消失した。

### 第4例

平山某。72才。男子。

診断。前立腺癌の疑い

排尿困難、不完全尿閉を主訴として来院す 初診時より顔面、下肢の浮腫著明、直ちに入院す 血圧 190~110 mmHg、E.K.G. では冠不全及び心筋症の所見を呈する。よつて Behyd 1日 16 mg、2回分服、4日間の投与で下肢及び顔面の浮腫は軽快したため1日 8 mg とし、更に4日間投与して殆ど浮腫は消失し、

尿量も 1200~1400 cc に増加した。組織検査を行なつた上で、癌が確認出来れば除癌術及び抗男性ホルモン療法施行の予定である。

## 総括及び考按

異性環状サルファ剤に利尿作用のある事が明かにされて以来、B.H.C. が合成されるまでの過程の概略は緒言において述べた。又吾々泌尿器科領域に於ける降圧利尿剤の重要性に就いても更めて論ずるまでもない事であらう。

以下著者が得た臨床成績を総括すると共に若干の考察を加えてみる。前述の如く著者は実験群を2分して観察を行なつた。第1群は高血圧を有する尿路疾患々者で而も手術を行わねばならないものである。従つて入院後手術まで比較的短期間に血圧の降下、安定を図らねばならない。従来この目的の為に種々の降圧剤が用いられてはいるが、目的を達し得て安全に手術を行つた例もあるが、多少の危険は覚悟して手術を行わねばならなかつた例も甚だ多い。この降圧を目的とする群を更に E.K.G. の変化の有無によつて2分したのであるが、変化のない群では1日 8 mg、5~8日間の投与で全例に有効であつた。変化のある群では、特に高い血圧を示す4例には1日 16 mg、その他は1日 8 mg、4~12日の投与で1例に無効であつた他は全て有効であつた。特に入院時 200 mmHg 以上を示した症例に7~12日の投与で著しい効果を認めた事は、高血圧症を併有する患者の手術を安全に行ふことの出来る方法としての Behyd の優れた価値を示したものである。なお又著効を得た第14例は他の降圧剤が無効だつた例で、220~120 mmHg を示したものが、160~100 mmHg まで、何等の副作用もなく降下せしめ得ているのは特筆に値する。

次に眼底所見との関連であるが、著者は老人性泌尿器疾患々者の全てに当院眼科の協力の下に眼底検査を施行しているが、従来行われている K.W. 分類に加えて田坂氏分類法を採用して比較検討した（この結果は別の機会に発表する）

田坂氏分類法は所見の総合的な結果を A.S.I. として数字で表現するので、変化の程度を一見

して判断し得る利点がある。種々検討の結果、血圧と A.S.I., Behyd の効果と A.S.I. の間には特別の関連は見出し得なかつた。

以上の2群の効果を総合すると 30mmHg まで、又はそれ以上の降圧を見たものを著効、20 mmHg までのものを有効、10 mmHg までのものを少々有効とすると、著効10例、有効7例、少々有効3例、無効1例で極めて優れた成績であつた。又著者が行つた1日8~16 mg, 4~12日の投与では副作用に対する考慮は不要である事も明かにされた。

第2群は利尿を目的とする群であるが、これは手術とは無関係に入院当初から、又は種々の処置を行なっている間に腎機能不全、肝腎症候群、心不全等を来し、二次的に尿量減少、浮腫乃至腹水の貯溜を来した患者に対する効果を検討したものである。

症例は僅か4例に過ぎないが、表に示す如く前立腺癌2例、子宮癌術後に尿路その他に異常を来したものの2例である。

前立腺癌の2例中1例は胃癌術後に前立腺癌を来した症例で、抗男性ホルモン療法中は著変はなかつたが、ホンバン注射後に浮腫及び腹水を認めたもので、他の1例は初診時より顔面、下肢に浮腫を認め、E.K.G. で冠不全及び心筋症の所見を呈し心性浮腫と考えられるものである。共に最初1日 16 mg, 4~10日持続後1日 8 mg とし、共に臨床的に浮腫は消失し血圧も下降した。電解質には著変を認めないが、特に第1例に於いて服用後血清蛋白の増加、A.G. 比の改善、残余窒素の減少が認められた。第1例は17日、他は8日間の投与を行つたが認むべき副作用もなく、低カリウム血症が惹起される事もなかつた。

第2, 3例は共に子宮癌の為に子宮全切除術を受け、その後に尿路その他に障害を来したものである。第2例は散在性に転移巣を認め、両腎機能不全があり、腎性高血圧が認められた。術後制癌剤の使用によつて尿量減少と同時に浮腫を来し、遂には無尿に陥つたものである。第3例は同様に子宮癌術後に断端癌を発生し、膀胱腔癭、直腸腔癭を形成したものであつて、膀胱全切除術、人工肛門設置術、尿管皮膚移植術

を行う予定であつたが、術後のコバルト対照及びX線深部治療のために固く癒着し、膀胱全切除術は不成功に終つたので、直腸腔癭のみ姑息的に閉鎖し尿管皮膚移植術を行つた。その後腎盂炎から膿腎を来し尿量減少したものである。共にプラスゲン L 又はカナマイシンを併用し、Behyd 1日 16 mg, 5~7日, 8 mg 10~14日, 4 mg 10~20日投与して尿量増加、血圧は下降し目的を達する事が出来た。又血清蛋白も軽度乍ら増加し、A.G. 比も改善され、残余窒素も著明に減少したが、第2例では血中Kの著明な減少を認め、第3例では37日投与後全身に発疹を認めた。第1群に使用した如く4~12日の投与では副作用は全く認められないが、長期連用の場合は低カリウム血症、薬疹に対し十分な考慮を払いつつ投与しなければならないものと思われる。

以上降圧及び利尿を目的とする著者の経験例について考察を加えたが、他科領域に於ける現在までの報告を総括してみると、本態性高血圧症、腎性高血圧症、妊娠中毒症等に対する降圧効果は計116例において82.6~100 (平均86.2) %の有効率を示し、利尿効果は心性浮腫、腎性浮腫、肝性浮腫等129例において81~94 (平均91.4) %の有効率を示し、著者が得た成績と大差はなく、長期連用の場合、特に副作用の発現に考慮を払いつつ使用すれば誠に貴重な薬剤であると云える。

## 結 語

泌尿器科領域に於ける降圧、利尿を目的とする諸疾患に Behyd を使用し、次の如き結果を得た。

1. 降圧を目的とする21例では著効10例、有効7例、少々有効3例、無効1例であつた。
2. 利尿を目的とする4例では著効3例、有効1例であつた。
3. 降圧作用は E.K.G. 及び A.S.I. の如何には左右されない。
4. 副作用として長期使用例に於いて、低カリウム血症、薬疹の各1例を認めた。

## 主 要 文 献

- 1) KYORIN TECHNICAL NEWS, NO. 8, 1961.
- 2) ベハイド文献集 NO. 1.
- 3) 大越・栗原他：日泌尿会誌, 53 : 456, 1962.